

Клиническая гетерогенность болезни Фабри

Г.Н. Салогуб

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Галина Николаевна Салогуб salogub.galina@gmail.com

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой X-сцепленное заболевание (OMIM: 301500) из группы лизосомальных болезней накопления и обусловлена дефицитом фермента α -галактозидазы А (α GAL A). Недостаточность α GAL A приводит к накоплению в лизосомах различных клеток нерасщепленного субстрата — гликофинголипидов, в первую очередь глоботриаозилцерамида (GL-3), что объясняет широкий клинический полиморфизм, наблюдаемый даже среди членов одной семьи и включающий патологию центральной и периферической нервной системы, почек, сердечно-сосудистой и легочной систем, желудочно-кишечного тракта, органа зрения. Гетерогенность клинических проявлений болезни часто приводит к задержке постановки диагноза. На сегодняшний день для лечения БФ используют ферментозаместительную терапию (ФЗТ), доказавшую свою эффективность. Включение БФ в перечень дифференциального диагноза при ряде заболеваний диктуется ее выраженным клиническим полиморфизмом, возможностью сократить число недиагностированных случаев и своевременного начала эффективного лечения с помощью ФЗТ.

Ключевые слова: лизосомальные болезни накопления, болезнь Фабри, α -галактозидаза, глоботриаозилцерамид, клиническая гетерогенность, ферментозаместительная терапия, агалсидаза, акропарестезия, нейропатическая боль, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации, криптогенное нарушение мозгового кровообращения

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-4-39-46

Clinical heterogeneity in Fabry disease

G.N. Salogub

Head of the department of the internal medicine, Federal State Budgetary Research Institution “V.A. Almazov North-western medical research center”; 2 Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia

Fabry disease is an X-linked, lysosomal storage disease (OMIM: 301500), caused by α -galactosidase A deficiency, resulting in accumulation of its substrates, glycosphingolipids, primarily — globotriaosylceramide, in the lysosomes of multiple cell types with multi-system clinical manifestations, even within the same family, including abnormalities of the central and peripheral nervous system, kidneys, heart, gastrointestinal tract, lungs, organ of vision. Clinical heterogeneity is often the reason of the delayed diagnosis. Nowadays enzyme replacement therapy has proved its efficiency in the treatment of Fabry disease. Including Fabry disease in the differential diagnosis of a large range of disorders is important because of its wide clinical heterogeneity and the possibility of an earlier intervention with a beneficial treatment.

Key-words: lysosomal storage diseases, Fabry disease, α -galactosidase, globotriaosylceramide, clinical heterogeneity, enzyme replacement therapy, agalsidase, acroparesthesias, neuropathic pain, proteinuria, glomerular filtration rate, cryptogenic stroke

Болезнь Фабри (БФ) — X-сцепленное хроническое генетическое заболевание (OMIM: 301500) из группы лизосомных болезней накопления, обусловленное дефицитом фермента α -галактозидазы А (α GAL A) [1, 2], в результате которого происходит накопление в лизосомах клеток органов и тканей нерасщепленного субстрата — глоботриаозилцерамида (GL-3). GL-3 аккумулируется в сосудистом эндотелии, гладкомышечных клетках, нервных клетках, ганглиях, подочках почек, мезангиальных и канальцевых клетках, сердечной мышце и клетках проводящей системы сердца. Спектр клинических проявлений заболевания крайне гетерогенный даже у членов одной семьи [3]. Поражение сосудов, которое по мере прогрессирования болезни приводит к необратимым изменениям органов-мишеней, прежде всего почек с формирова-

нием хронической болезни почек (ХБП), к поражению сердца с развитием гипертрофии миокарда и формированием рестриктивной дисфункции, а также поражению центральной нервной системы [4]. В клинической картине могут доминировать симптомы, позволяющие довольно быстро сориентироваться в патологии. При этом существуют моноорганные варианты, например преимущественное поражение сердца, что существенно осложняет своевременное установление диагноза. С учетом редкости заболевания от дебюта до установления факта патологии проходит в среднем до 10 лет.

В 2001 г. Европейское агентство по оценке лекарственных средств зарегистрировало 2 рекомбинантных ферментных препарата для лечения БФ в Европе: агалсидаза альфа (Реплагал, Shire), полученная

из культуры опухолевых фибробластов, применяется в дозе 0,2 мг/кг, и агалсидаза бета (Фабразим, Genzyme, Sanofi), получаемая на основе экспрессии гена *aGal A* в яйцниках китайского хомячка, применяется в дозе 1,0 мг/кг.

Оба препарата показали свою эффективность по снижению GL-3 в тканях по результатам гистологического исследования биоптатов [5, 6]. Однако сегодня опубликованы результаты исследований, в которых установлен дозозависимый эффект ферментозаместительной терапии (ФЗТ) в случаях поражения ткани почек у пациентов молодого возраста с БФ [6]. Показана высокодостоверная корреляция между клиренсом GL-3 из подоцитов и кумулятивной дозой α GAL A. Убедительно продемонстрировано, что длительная ФЗТ у пациентов молодого возраста может приводить к полному очищению мезангия и клеток гломерулярного эндотелия, при этом очищение подоцитов от включений является дозозависимым.

В клинических исследованиях доказано, что агалсидаза бета (в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед) снижает скорость прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с БФ и выраженной патологией почек [7]. Кроме того, установлено, что у пациентов с изначально низким уровнем протеинурии (≤ 1 г/24 ч) на фоне терапии агалсидазой бета ежегодное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составляет 1,0 мл/мин на 1,73 м²/год. При отсутствии терапии снижение СКФ в год составляет 3,3–33,7 мл/мин.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании IV фазы [8] показано, что сегодня агалсидаза бета — единственный препарат с доказанной эффективностью в отношении снижения риска и замедления наступления жизнеугрожающих осложнений БФ, таких как наступление почечной недостаточности, сердечной и cerebrovascularной катастрофы при применении в рекомендованной дозе 1 мг/кг [9].

Показано, что у детей и подростков младше 16 лет изменения в органах могут быть уже необратимыми, что диктует необходимость ранней диагностики БФ для достижения наилучших результатов на фоне специфической терапии. Кроме того, выявление патологии у членов одной семьи может способствовать более ранней верификации заболевания в детском возрасте, а также профилактике данной патологии.

Для понимания проблемы ранней диагностики приводим описание **клинических случаев** БФ с различными дебютом и спектром проявлений заболевания. В первом случае представлен пример классического течения БФ [10, 11].

Больной Н., 1986 г.р. (23 года). Первые клинические проявления заболевания отмечены в возрасте 6–7 лет, когда начали беспокоить боли, жжение в стопах, кистях рук, усиливающиеся при физической нагрузке, повышении температуры окружающей среды, периодически — боли



Рис. 1. Ангиокератомы у больного Н. на коже околопупочной области (а) и боковой поверхности бедер (б)

в коленных и локтевых суставах. С годами болевой синдром нарастал, становился невыносимым, требовался прием анальгетиков, но существенного эффекта не было. Болевой синдром в конечном итоге стал значительно влиять на повседневную активность, а также беспокоить ночью. Наряду с описанными проявлениями в это же время появились кожные высыпания (впоследствии расцененные как ангиокератомы) в области живота (око-

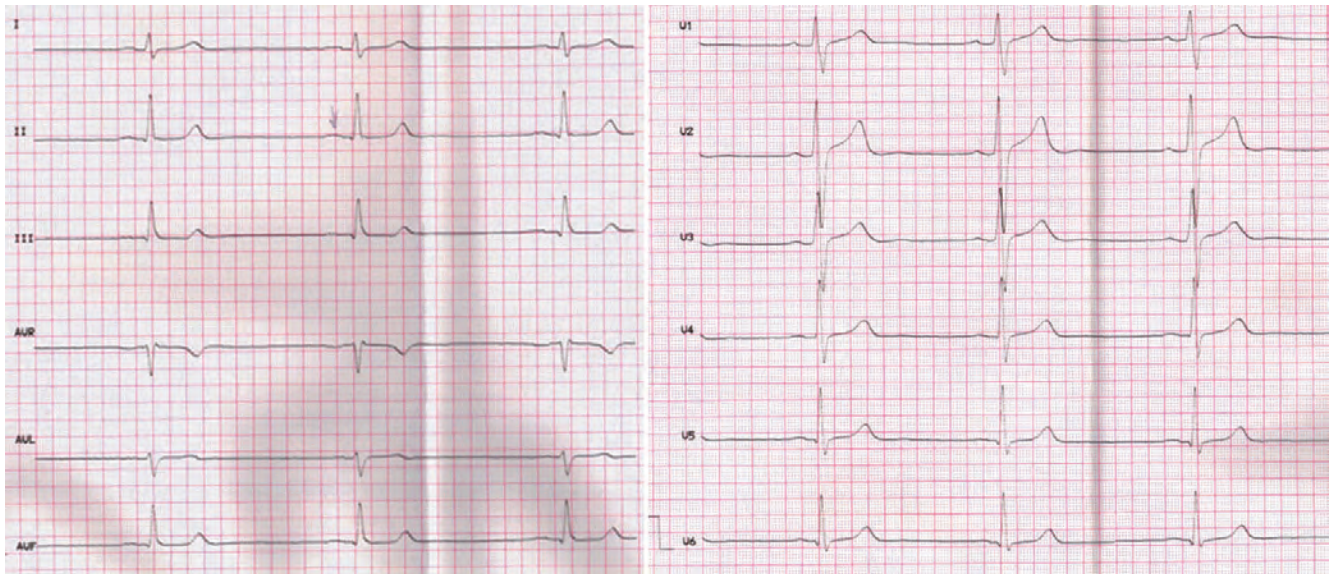


Рис. 2. ЭКГ больного Н.: синусовая брадикардия с ЧСС 50/мин. Признаки гипертрофии ЛЖ. Интервалы PQ 0,15 с, QRS 0,08 с, QT 0,36 с

лопулочная область), боковой поверхности бедер, ягодиц (рис. 1), наружных половых органов, наблюдались снижение потоотделения, субфебрилитет. Значительно позднее присоединились головные боли, росли слабость и утомляемость, что вынудило больного оставить работу. Несмотря на сохраненный аппетит, стал худеть, наблюдался неустойчивый стул до 2–3 раз в сутки. Около 3 лет назад (в возрасте 20 лет) начал отмечать снижение слуха, больше слева, а также периодически возникающий шум в левом ухе.

Из семейного анамнеза известно, что 2 брата матери имели сходную клиническую картину с выраженными болями в конечностях и прогрессирующей ХБП и умерли в возрасте 27 и 45 лет. Родная сестра обследована, патологий не выявлено.

Физикальная оценка сердечно-сосудистой системы в норме, артериальное давление 110–120/70 мм рт. ст. Электрокардиография (ЭКГ): синусовая брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 50/мин; призна-

ки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) (рис. 2). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выявило существенные изменения, характерные для БФ: дилатация полости левого предсердия (90 мл) при нормальных размерах других полостей, правое предсердие — 55 мл, правый желудочек — 3,8 см, гипертрофия миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) 137 г/м² (структурные показатели и ИММ рассчитаны на основании рекомендаций Европейской ассоциации по эхокардиографии 2006 г. (рис. 3). Отмечены сохраненная глобальная сократимость ЛЖ (фракция выброса по Simpson SP 54 %), без очевидных нарушений локальной сократимости, отсутствие признаков диастолической дисфункции желудочков; крупные сосуды, клапанный аппарат и перикард — без особенностей. Данные доплеровской кардиографии: митральная регургитация I степени, трикуспидальная регургитация I степени, пульмональная регургитация. Давление в легочной артерии не изменено (32 мм рт. ст.).

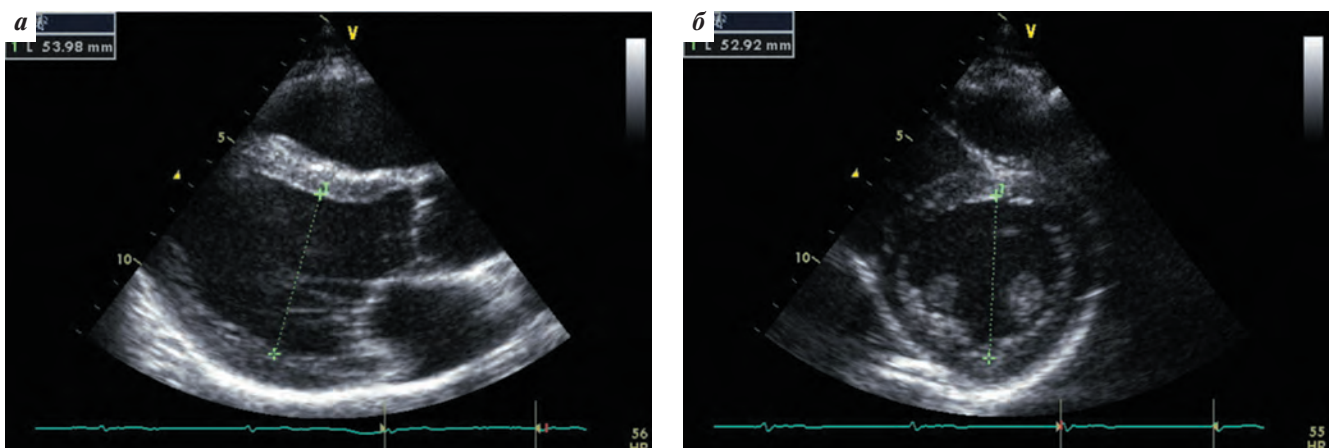


Рис. 3. Трансторакальная ЭхоКГ больного Н.: гипертрофия свободной стенки ЛЖ (а) и межжелудочковой перегородки (б)

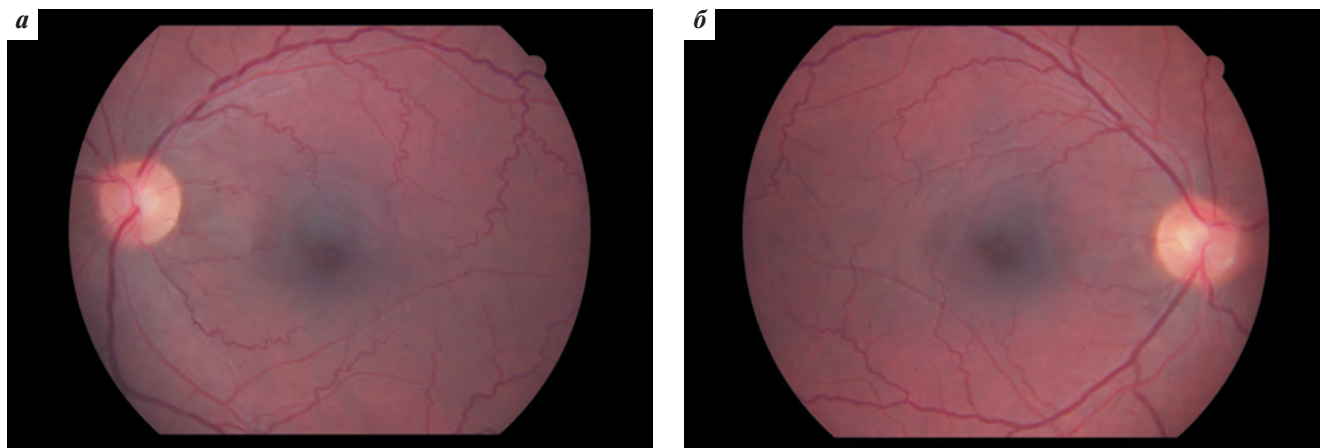


Рис. 4. Результаты исследования роговицы больного Н. на приборе Confoscan: тело эндотелиальных клеток в пределах возрастной нормы (3000/мм²), дегенеративные изменения эпителия, поверхностного нервного сплетения роговицы, диффузные отложения в поверхностной строме роговицы

Особое внимание следует обращать на ранние признаки поражения почек, для выявления которых требуется не только стандартная оценка протеинурии, характерной для данной патологии, но и проведение комплексного функционального обследования почек. Уданного пациента были выявлены нарушения гомеостаза в виде гиперкалиемии до 5,3 ммоль/л в сыворотке, в действующих нефронах — осмотический диурез. Экскреция осмотически активных веществ оставалась в пределах нормальных значений, так же как и кислотно-регулирующая функция почек, клиренс креатинина, концентрационный индекс креатинина; СКФ 116,6 мл/мин по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Однако уже отмечена протеинурия средней степени тяжести с экскрецией белка 1,24 г/сут. В результате обследования установлен диагноз ХБП I стадии.

При оценке функции внешнего дыхания выявлены скрытые нарушения проходимости бронхов за счет умеренного бронхоспазма при отсутствии рестриктивных нарушений, требующие наблюдения в связи с возможностью дальнейшего прогрессирования, описанного при БФ [9].

По серии магнитно-резонансных (МР) томограмм (томограф GE Signa 1,5T) головного мозга на T1- и T2-взвешенных изображениях (в том числе в режиме FLAIR) в 3 проекциях очаговых изменений и объемных образований в ткани мозга не выявлено. Незначительно расширены периваскулярные пространства Вирхова—Робина. Боковые желудочки мозга симметричны, не расширены; III и IV желудочки и базальные цистерны не изменены. Субарахноидальное ликворное пространство минимально неравномерно расширено по конвексимальной поверхности лобных и теменных долей. На серии МР-ангиограмм, выполненных в режиме 3D TOF, визуализированы внутренние сонные, позвоночные артерии, основная артерия и их интракраниальные ветви. Вариант развития Виллизиева круга в виде отсутствия кровотока

по правой задней соединительной артерии. Просветы сосудов равномерные, кровоток симметричный, признаков аневризматических расширений, мальформаций сосудов головного мозга не выявлено.

По заключению офтальмолога у пациента имелись ранние проявления БФ. Роговица и оптические среды прозрачны, сосуды конъюнктивы отличаются незначительной извитостью. Бледно-розовый диск зрительного нерва имеет круглую форму с четкими границами, артерии сужены, вены расширены; избыточная извитость ретинальных сосудов. ОД: в роговице в средних слоях нитевидные помутнения (рис. 4).

Обследование лор-органов выявило двустороннюю тугоухость легкой степени, отмечен периодический левосторонний ушной шум низкочастотного характера (рис. 5).

В 2007 г. диагноз БФ был верифицирован на основании энзимодиагностики методом тонкослойной хроматографии олигосахаридов: выявлено снижение активности альфа-Д-галактозидазы в лейкоцитах крови — 1,00 (норма 26,2–49,0) нмоль/мг/ч.

У больного М., 1987 г.р. (21 год), первые симптомы БФ появились в возрасте 6 лет. Пациент отмечает, что ему «трудно вспомнить первые симптомы болезни.

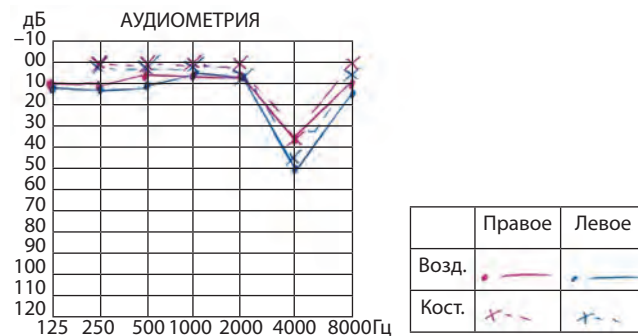


Рис. 5. Аудиометрия больного Н.: начальные проявления хронической двусторонней нейросенсорной тугоухости, с преимущественным поражением в области 4 кГц

По словам матери, долго страдал от чувства жара, болей в животе и сыпи на коже, от сильных болей в пальцах рук и ног, которую нельзя было облегчить никакими средствами». С учетом фебрильной лихорадки без признаков инфекции, абдоминальных болей, полиморфной кожной сыпи был заподозрен диагноз болезни Шенлейна—Геноха (кожно-абдоминальная форма), назначена терапия преднизолоном. Отмечен регресс симптомов заболевания, однако при попытках снижения дозы препарата боли в животе и лихорадка возвращались. Через 6 мес появились генерализованная лимфаденопатия с вовлечением внутригрудных, внутрибрюшных, переднешейных лимфатических узлов, умеренная гепатомегалия, что потребовало проведения дифференциального диагноза для отграничения саркоидоза, туберкулеза, лимфопролиферативного заболевания. Назначена трехкомпонентная противотуберкулезная терапия *ex juvantibus*, не давшая эффекта: сохранялись лихорадка, лимфаденопатия. При морфологическом исследовании шейного лимфатического узла выявлена саркоидная реакция (саркоидоз Бека?), в связи с чем терапия преднизолоном была возобновлена, что привело к медленному регрессу лимфаденопатии при сохранении субфебрилитета. Попытки отмены глюкокортикоидов были безуспешны в связи с рецидивирующей лихорадкой.

Диагноз БФ был верифицирован через 12 лет после первых клинических проявлений заболевания в октябре 2005 г. Выявлено снижение активности альфа-Д-галактозидазы лейкоцитов до 1,00 нМ/мг/ч при норме 9,20–39,0 нМ/мг/ч), что также было подтверждено в Институте детского здоровья в Польше в том же году при повторном ферментном исследовании. Генетическое исследование выявило мутацию Cys63Arg в гемизиготном состоянии. Интересно, что к этому времени у пациента не было признаков поражения жизненно важных органов и систем, характерных для БФ: отсутствовали протеинурия и признаки ХБП, поражение сердца по данным ЭКГ и ЭхоКГ, а также цереброваскулярные проявления. На фоне проводимой с января 2007 г. ФЗТ агалсидазой бета в дозе 1 мг/кг каждые 2 нед отмечено значительное улучшение самочувствия и состояния больного в виде существенного уменьшения болевого синдрома, в том числе абдоминальных болей, отказа от приема анальгетиков, уменьшения выраженности гастроинтестинальных нарушений и субфебрилитета вплоть до полного исчезновения. Из сопутствующих патологий отмечены анорхизм, гипергонадотропный гипогонадизм (в настоящее время получает заместительную гормональную терапию препаратами тестостерона), а также недостаточность коры надпочечников вследствие длительной терапии глюкокортикоидами (в настоящее время получает преднизолон по интермиттирующей схеме: 15 мг в день/5 мг в день). При контрольных обследованиях не выявлено какой-либо отрицательной динамики со стороны органов-мишеней.

Пациент М., 1968 г.р. (40 лет), наблюдается с декабря 2008 г. Первые признаки заболевания появились в 1994 г., в возрасте 26 лет, когда при обследовании по поводу травмы была выявлена изолированная протеинурия. В 1996 г. выполнена нефробиопсия; морфологический диагноз: неклассифицируемые изменения с преобладанием тубулопатии нефротического типа. В связи с прогрессирующим повышением уровня мочевины, креатинина сыворотки крови с мая 2006 г. проводится постоянная терапия гемодиализом. В возрасте 36–37 лет появились боли и онемение в кистях и стопах, нарушение потоотделения, которые на момент осмотра носили нестерпимый характер. По данным ЭхоКГ выявлена прогрессирующая концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ. Цереброваскулярных осложнений до настоящего времени не отмечалось, клинической картины ишемической болезни сердца, а также кожных проявлений (ангиокератом) нет. Диагноз БФ верифицирован по активности α -галактозидазы лейкоцитов 5,4 (норма 48,6–150,3) нмоль/мг/ч, при генетическом исследовании в 2008 г. выявлена мутация R301L в 6-м экзоне гена *GLA* в гемизиготном состоянии. Препараты нефробиопсии пересмотрены: морфологическая картина соответствует БФ.

Данный клинический случай подтверждает необходимость проведения не только стандартного морфологического исследования биоптата почки, но и электронной микроскопии («золотой стандарт» диагностики нефропатии бри БФ) в тех случаях, когда диагноз не установлен [13].

Обследованы члены семьи. Сестра пациента З., 1974 г.р., до 35 лет не обследовалась. Периодически ее беспокоят акропарестезии конечностей. Отмечено наличие синусовой брадикардии, обусловленной занятиями спортом. По данным ЭхоКГ выявлена умеренная гипертрофия ЛЖ при отсутствии артериальной гипертензии. Активность α -галактозидазы лейкоцитов 14,3 нмоль/мг/ч, в 2009 г. выявлена мутация R301L в 6-м экзоне гена *GLA* в гемизиготном состоянии.

Следует обратить внимание на то, что диагностика БФ у женщин требует обязательного генетического исследования, так как активность фермента может быть снижена в допустимых пределах.

Показано, что у большинства женщин-носителей дефектного гена развиваются те или иные симптомы заболевания [14]. Разная выраженность симптомов у женщин, как полагают, зависит от инактивации X-хромосомы. При этом явлении 1 из 2 гаплоидных наборов X-сцепленных генов в каждой клетке инактивируется и не имеет фенотипической экспрессии [15]. Инактивация бывает неодинаковой в разных органах, поэтому у пациенток могут быть серьезные симптомы со стороны одной системы органов без изменений других систем. Клинические проявления у гетерозиготных женщин варьируют от бессимптомных с нормальной

продолжительностью жизни до выраженных изменений, как у мужчин с БФ. Большинство гетерозиготных женщин из семей, в которых есть больные мужского пола с классическим фенотипом, имеют более мягкое течение и лучший прогноз, чем больные мужчины. Умеренные проявления включают характерное помутнение роговицы (в 70–90 % случаев) и помутнение хрусталика, которые не нарушают зрение, боль/покалывание в конечностях (в 50–90 % случаев), ангиокератомы (в 10–50 % случаев). Кроме того, женщины-носители могут иметь хронические боли в животе и диарею [16]. С возрастом у женщин-носителей могут развиваться от легкой до умеренной степени выраженности расширение левых отделов сердца (гипертрофия ЛЖ) и клапанные заболевания. Более серьезные проявления включают значительную гипертрофию ЛЖ, кардиомегалию, ишемию миокарда и нарушения ритма и проводимости, транзиторные ишемические атаки, инсульты и хроническую почечную недостаточность [17, 18]. Возникновения цереброваскулярных заболеваний, включая преходящие нарушения мозгового кровообращения и инсульты, связаны с микрососудистой патологией данного заболевания [19].

У пациентки 3. значимые клинические проявления заболевания в виде ригидной синусовой брадикардии до 40 уд/мин начались только в возрасте 39 лет. Именно это послужило показанием к началу ФЗТ агалсидазой бета, которую, в отличие от пациентов мужского пола, у женщин начинают только при наличии значимых клинических проявлений.

Приведенное описание клинических случаев БФ демонстрируют различные варианты проявления болезни, с которыми связана задержка постановки диагноза. Так, данный тип наследственной патологии часто проявляется поражением сразу нескольких органов и систем, включая головной мозг, периферические нервы, почки и сердце. Включение БФ в перечень дифферен-

циального диагноза при ряде заболеваний диктуется ее выраженным клиническим полиморфизмом, а в случае постановки диагноза — возможностью лечения при помощи ФЗТ, доказавшей свою эффективность.

Перечислим клинические проявления, настораживающие относительно возможного наличия БФ:

- непонятные акропарестезии или нейропатические боли в руках и ногах, появившиеся в подростковом возрасте, возникающие и усиливающиеся при повышении температуры тела, физических нагрузках, эмоциональном стрессе или повышении температуры окружающей среды;
- персистирующая протеинурия неясного генеза;
- прогрессирующее нарушение функции почек неясного генеза (микроальбуминурия/протеинурия, снижение СКФ, повышение уровня креатинина в сыворотке крови, изостенурия);
- гипертрофическая кардиомиопатия, особенно с выраженной диастолической дисфункцией; пониженная вариабельность сердечного ритма;
- помутнение роговицы, извитость сосудов конъюнктивы и сетчатки, помутнение хрусталика (капсулярная или субкапсулярная катаракта);
- острое нарушение мозгового кровообращения неизвестной этиологии или криптогенные транзиторные ишемические атаки;
- семейный анамнез с X-сцепленным типом наследования поражения почек, перенесенный инсульт, гипертрофическая кардиомиопатия, преимущественное поражение мужчин;
- неясные, персистирующие боли в животе, тошнота, диарея, тенезмы.

Настороженность относительно возможного наличия у пациентов разного возраста такого курабельного заболевания, каким сегодня является БФ, позволит существенно сократить число недиагностированных случаев с данным типом болезни накопления.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brady R.O., Gal A.E., Bradley R.M. et al. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med 1967;276:1163–7.
2. Kint J.A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. Science 1970;167:1268–9.
3. Redonnet-Vernhet I., Ploos van Amstel J.K., Jansen R.P. et al. Uneven X inactivation in a female monozygotic twin pair with Fabry disease and discordant expression of a novel mutation in the alpha-galactosidase A gene. J Med Genet 1996;33:682–8.
4. Desnick R.J., Ioannou Y.A., Eng M.E. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry disease. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. Vol 3. P. 3733–74.
5. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R. et al. Safety and efficacy of recombinant human α -galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345:9–16.
6. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A. III et al. Enzyme replacement therapy in fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:2743–9.
7. Beck M., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34:838–44.
8. Wilcox W.R., Banikazemi M., Guffon N. et al. Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. Am J Hum Genet 2004;75:65–74.
9. Weidemann F., Breunig F., Beer M. et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. A Prospective Strain Rate Imaging Study. Circulation 2003;108:1299–301.
10. Mehta A., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34:236–42.
11. Germain D.P., Weidemann F., Abiose A. et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. Genetics in medicine 2013;15(12):958–65.
12. Franzen D., Krayenbuehl P.A., Lidove O. et al. Pulmonary involvement in Fabry disease: Overview and perspectives. Eur J Intern Med 2013;24:707–13.

13. van der Tol L., Svarstad E., Ortiz A. et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab* 2015;114(2): 242–7.
14. Deegan P., Baehner A.F., Barba-Romero M.A. et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J med Genet* 2006;43:347–52.
15. Gupta S., Ries M., Kotsopoulos S. et al. The relationship of vascular glycolipid storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5): 261–8.
16. Deegan P.B., Böhner F., Barba M. et al. Fabry disease in females: clinical characteristics and effects of enzyme replacement therapy. In: *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis, 2006. Chapter 30.
17. Wilcox W.R., Oliveira J.P., Hopkin R.J. et al. Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008;93(2):112–28.
18. MacDermot K.D., Holmes A., Miners A.H. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001;38(11):769–75.
19. Whybra C., Kampmann C., Willers I. et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inherit Metab Dis* 2001;24(7): 715–24.